

Zur Frage der Wirkung von Säuren auf Blut und blutbildendes Gewebe.

Experimenteller Beitrag von
Heinrich Brieger und **Fritz Breitbarth**.

(Aus der medizinischen Abteilung B der städtischen Krankenanstalten Breslau
[Primärarzt Prof. Dr. Forschbach].)

Mit 3 mikrophotographischen Abbildungen.

(Eingegangen am 27. Juli 1921.)

Ebenso wie bei Infektionen ist bei zahlreichen Intoxikationen eine Leukocytose als Indicator für die Intensität der Vergiftung herangezogen worden. Aus der Gruppe dieser Leukocytosen haben wir die Leukocytenveränderungen bei Vergiftung mit Säuren, die uns nicht nur in klinischer, sondern auch in theoretischer Beziehung von Bedeutung schienen, zum Gegenstand der folgenden Untersuchungen gemacht. Es finden sich wohl in der einschlägigen Literatur eine Anzahl von Hinweisen auf Blutveränderungen nach Säurevergiftungen, aber ohne daß diese Erscheinungen genügende Beachtung gefunden hätten. Wir erwähnen von den beschriebenen Befunden: Leukocytosen nach Salzsäure (Arneth, Brieger), Schwefelsäure (Reichmann, Türk), Salicylsäure (Zumbroich u. a.), Nucleinsäure (Boruttau), Phosphorsäure (Pisanki), Zimtsäure (Landerer), Harnsäure (Ewald), Buttersäure (Lucibelli). Vorwiegend rufen offenbar anorganische Säuren Leukocytose hervor, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß organische, im Organismus z. T. rasch zu Kohlensäure umgewandelt werden. Einen neuen Beitrag, der im Zusammenhang mit diesen Befunden weiterer Bearbeitung wert erschien, lieferten Forschbach und Brieger, indem sie in einer großen Zahl von Vergiftungen durch Anwendung einer 40 proz. Kalium-chrom.-Salbe hochgradige Leukocytosen mit Verjüngung der Zellen, „leukämoidem Blutbild“, nachwiesen. Bei diesem Befund — auf Reizung des Knochenmarks zurückgeführt, ohne daß freilich dieses Organ untersucht werden konnte — mußte, wie in den oben genannten Fällen die leukocytotische Wirkung umfangreicher Gewebseinschmelzungen und Organschädigungen in Betracht gezogen werden. Immerhin war auch hier mit Rücksicht

auf die Wahrscheinlichkeit der perkutanen Resorption als Säure an Säurewirkung zu denken.

Für unsere Versuche verwandten wir daher die intravenöse Injektion bei gesunden erwachsenen Meerschweinchen. Wenn auch der Eingriff als solcher schon beträchtliche Veränderungen bezüglich der Leukocytenzahl setzt, so fällt dieser Faktor deswegen nicht wesentlich ins Gewicht, weil wir bei den Berechnungen diesen Umstand durch fortgesetzte Zählungen stets in Erwägung zogen (siehe Tabellen). Den Fehlerquellen durch Einwirkung der Narkose, welche durch die Unruhe der Tiere und die Feinheit der Gefäße notwendig gemacht wurde, entgingen wir dadurch, daß wir die Zählung sowohl vor Beginn der in Narkose ausgeführten Operation als auch vor der Injektion vornahmen. Studer meint zwar, daß auch die intravenöse Injektion als solche für Versuche zu verwerfen sei, da durch einen derartig brutalen Eingriff eine Störung in der Blutkörperchenmischung infolge heftiger Gefäßreizung und Flüssigkeitsaufnahme in das Gewebe nur allzu plausibel sei, ohne daß spezifische toxische Einflüsse dafür verantwortlich gemacht werden könnten, dahingegen fand Buchner, daß, während sich bei direkter intravenöser Einführung von sämtlichen Leukocytenreizstoffen eine beträchtliche Leukocytenvermehrung ergab, diese ausblieb, wenn man 0,7 proz. NaCl-Lösung injizierte. Auf die intravenöse Injektion allein kann also die Leukocytose nicht zurückzuführen sein.

Das Blut zur Zählung und für den Ausstrich entnehmen wir dem Ohr, indem wir vom Rande her jedesmal eine zentral gelegene Vene mit dem Messer anschnitten. Wir entgingen so dem von Studer berichteten Übelstand, daß infolge Verletzung einer größeren Vene Ödembildung des ganzen Ohres zustande kam, so daß er es für vorteilhaft hält, das Blut durch Einstich mit der Frankeschen Nadel in die vorher geschorene und gereinigte Rückenhaut zu entnehmen. Beim Meerschweinchen konnten wir uns von dem Vorteil dieser Methode nicht überzeugen.

Über das normale Blutbild beim Meerschweinchen geben zwei Literaturangaben Aufschluß:

Scholz gibt folgende Zahlen an:

5—6 Mill. Erythrocyten,
15—16000 Leukocyten, davon
57% Neutroph., 5% Eos., 38% Lymphoc.

Schilling:

25—30% Amphophile,
1—3% Basophile,
65—70% Lymphocyten,
1—2% typisch Mononucleäre,
1—3% Eos.,
1—2% Kurloff-Körperchen verschiedener Art und Normoblasten.

Auffallend an diesen Befunden ist die starke Lymphocytose, die bei kleinen Haustieren die Regel zu sein scheint, wie aus den Angaben von Fritsch hervorgeht.

Über die Vorversuche, die bezweckten, diejenigen Giftmengen festzustellen, welche eine möglichst akute Intoxikation herbeizuführen imstande sind, gibt Tabelle 1 Aufschluß.

Tabelle I.

Dat.	Zeit	Menge cem	%	Subst.	Gr.	Erythr. Millionen	Leuk.	Polyn.	Lymph.	Eos.	Bas.	Übsz.	Gr. Monom.	Bes. Form	Bemerkungen
12. VIII.						5,26	13300	24,3	70,0	3,3	—	1,3	1,0		
19. VIII.						5,18	11200	10,3	74,6	10,6	0,3	2,3	0,3		
24. VIII.	a. i.					5,68	12800	10,6	78,0	4,3	—	4,3	1,3		
25. VIII.	15 Min. p.	0,5	0,1	0,005	0,001275	5,74	17000	8,0	54,0	20,0	1,3	2,0	1,0		Kal. chrom.
6. IX.	a. o.					6,28	18400	21,0	72,2	2,2	0,5	2,6	1,2		
	a. i.					4,23	11800	15,3	58,3	16,7	2,3	3,7	3,0		0,7 Reizf.
	5 Min. p.	1	0,1	0,001	0,00255	6,1	12540	20,0	62,0	13,0	1,0	3,0	1,0		
7. IX.	1/2 Std. p.		0,1	0,001	0,00255	7,56	19200	20,0	63,0	16,0	0,3	0,3	0,3		
9. IX.	17 Std. p.		0,1	0,001	0,00255	5,41	17000	15,0	63,5	18,0	0,5	1,5	1,5		1 Normobl.
16. IX.	a. o.					6,7	19200	43,7	49,2	1,6	3,0	—	2,2		
	a. i.					4,41	17800	27,5	65,2	3,0	1,0	2,0	1,0		1 Reizf.
	2 Min. p.	0,25	2,0	0,005	0,1275	6,08	17700	29,3	49,9	6,6	1,3	2,0	—		
17. IX.	a. i.					5,48	20000	40,8	49,2	8,3	0,6	1,0	3,0		
24. IX.	20 Min. p.	0,25	2,0	0,005	0,1275	5,58	27000	38,0	40,0	14,0	1,0	1,6	6,4		
4. X.	a. i.					5,18	33000	23,6	53,6	8,0	4,0	3,6	2,8		1 Reizf.
	10 Min. p.	0,25	1,0	0,0025	0,0013	5,18	12400	—	—	—	—	—	—		
5. X.	2 Std. p.	0,25	1,0	0,0025	0,0013	5,05	6600	29,0	55,0	7,0	7,0	—	2,0		
11. X.	a. i.					4,80	10400	42,0	33,0	17,0	1,5	4,0	3,0		
	5 Min. p.	1,0	2,0	0,02	0,0051	5,94	8200	37	27,5	12,5	5,0	5,0	3,0		Acid. chron.
∞	1 Min. p.	1,0	1,0	0,02	0,0052	2,98	34500	68,5	17,0	10,0	1,5	1,5	2,0		
	a. i.					5,94	10000	—	—	—	—	—	—		
	1 Min. p.	1,0	1,0	0,02	0,0052	2,98	16000	25,3	49,6	20,6	0,8	0,8	3,0		Kal. chrom.
	a. i.					2,98	7200	37,5	37,0	17,0	1,5	1,5	5,5		Acid. chron.
	1 Min. p.	1,0	1,0	0,02	0,0052	2,98	7000	53,5	31,0	7,0	2,5	3,0	2,1		1 Myeloeyt
						2,98	7600	60,0	28,0	2,0	5,2	6,0	4,0		1 Myeloeyt d. V. jugul.

Schwarz-braunes Meerschweinchen 475 g.

Nach der ersten Injektion (24. VIII.) war das Tier nach 1 Stunde wieder vollkommen munter; auch am nächsten Tage zeigte sich in seinem Verhalten kein Abweichen von der Norm. Im Urin fand sich weder Eiweiß noch Zucker. Die Wunde heilte vollkommen glatt. Die zweite Operation (16. IX.) hinterließ noch am folgenden Tage deutliche Störungen. Das Tier saß teilnahmslos an einem Fleck und nahm keine Nahrung zu sich. Der Urin war spärlich, Eiweiß ließ sich nicht nachweisen, wie denn überhaupt der Nachweis einer Nierenschädigung durch eiweißhaltigen Urin erst am 10. XI. nach Einverleibung des 40fachen der Anfangsdosis erbracht werden konnte.

Was die Deutung der Leukocytenzahl anlangt, so ist es schwer, die variierenden Befunde unter einem Gesichtspunkte zu vereinen. Aus der Tabelle ist jedenfalls so viel ersichtlich, daß die Leukocytosen entsprechend der Zunahme der eingeführten Giftmengen ansteigen. Außerdem geht aus ihr, ebenso aus den folgenden Tabellen hervor, daß dem elementaren Chrom die leukocytäre Wirkung nicht zukommt; denn die im Kal. chrom. zugeführte Chrommenge am 24. VIII., die der am 4. X. in Acid. chrom. entspricht, ruft im ersten Falle nur eine geringe Leukocytose — von 12 auf 17 000 — hervor, die zum größten Teil noch auf die Narkose zurückzuführen ist, während im zweiten Falle nach einer unbedeutenden Leukopenie (8200) ein Anstieg auf 34 500 erfolgt, der beim Kal. chrom. erst bei einer um das Hundertfache größeren Chromkonzentration eintritt (16. IX.). Die nach den ersten Injektionen fehlende initiale Leukopenie erklärt sich aus den kleinen zugeführten Mengen, wie denn auch Dohi von seinen Versuchen an Kaninchen berichtet, daß kleine Sublimatmengen von 0,3 mg allmählich Zunahme der Leukocyten hervorrufen, während bei Mengen von 1—3 mg stets deutliche Leukopenie nachweisbar ist.

Von besonderen Blutzellen fanden wir ab und zu Lymphocyten, die an Türksche Reizformen erinnerten, einmal einen Normoblasten (7. IX.), zweimal einen Myelocyt (12. X.) Bei Betrachtung der einzelnen Zelltypen beobachteten wir schon am 6. IX. Vakuolen in den Lymphocyten und Polynucleären, welche in beträchtlicher Anzahl fädige Degeneration aufwiesen, die Kronberger für den Ausdruck einer mehr oder minder beeinträchtigten Funktion der farblosen Blutzellen hält. Die Verminderung der Färbungsintensität intravital lädierter, fädig dargestellter Kerne ist hauptsächlich Toxinen zuzuschreiben, welche das chromophile Nuclein in Substanzen (Nucleinsäure, Fette, Myelin, Protagon) überführen, die im Vergleich zum Nuclein eine geringere Löslichkeitsaffinität für den Kernfarbstoff aufweisen. Für das Zustandekommen der auffallenden Strukturveränderungen sollen Osmose und Imbibitionsdruck verantwortlich zu machen sein. Am 7. IX. deutliche Anisocytose der Erythrocyten, einige Leukocytenschatten. Die Kurloffkörperchen zeigen nicht mehr ihre regelmäßige Anordnung: Die Granula sind spärlich, bisweilen außerhalb der Zelle, nur die Grenzkontur des

Körpers ist noch zu erkennen. Am 16. IX., 20 Min. nach der Injektion, sind die Kerne der neutrophilen und eosinophilen Zellen zum größten Teil mit massenhaften Vakuolen durchsetzt. Von 300 weißen Zellen enthalten 24 Kurloffkörperchen. Am 24. IX. finden sich Kurloffkörper, die den größten Teil der Zellen einnehmen. Ihre Struktur ist nirgends mehr von körniger, sondern von fädiger Beschaffenheit. Am 11. X. überwiegen unter den Polynucleären stark die Stab- und Jugendformen. Am 12. X. stirbt das Tier während der Injektion, wahrscheinlich an einer Embolie. Die Vene war um die Einstichstelle gelblich gefärbt und von derber Beschaffenheit.

Bei der Sektion ergab sich, daß sich daselbst Thromben gebildet hatten, wie man ja auch sonst bei intravenöser Injektion hochkonzentrierter Lösungen Thrombenbildung und „Gerinnung“ (Pander) beobachtet hat. An den inneren Organen, insbesondere der Niere, hochgradige Veränderungen typischer Art. Die Milz zeigt keinen besonderen Befund. Sie ist im ganzen blutreich, die Lymphfollikel sind etwas vergrößert; ab und zu finden sich zerstreut kleine krystallinisch aussehende Pigmentteilchen (Chrom? Hämosiderin?).

Das Knochenmark wies starke Rötung auf. Im Ausstrich waren massenhaft Normoblasten, Myelocyten, vereinzelt Myeloblasten und Übergangsformen zu sehen. Schnitte durch das Mark der Femurdiaphyse zeigen vollkommene Umwandlung des Fettmarkes in myeloisches Gewebe: Man sieht überhaupt keine Fettvakuolen.

Haben wir in diesem Versuch nur an Hand des Blutbildes den Beweis erbringen können, daß zwar Kal. chrom. und Acid. chrom. leukotaktisch wirken, wenn auch in verschieden hohem Grade, so soll in den beiden folgenden Versuchen gezeigt werden, daß auch die Wirkung beider auf die blutbildenden Organe nur der Intensität nach verschieden ist.

Es wurden zunächst zwei Meerschweinchen je $\frac{1}{2}$ ccm Kal. chrom. und Acid. chrom. in derjenigen Konzentration intravenös injiziert, bei der das erste Versuchstier bald ad exitum gekommen war, und zwar dem einen Tier 4proz. Kal. chrom., dem zweiten Tier 2proz. Acid. chrom., so daß, auf Chrom umgerechnet, beide Tiere die gleiche Chromdosis bekamen. Bei beiden Tieren wurde im ersten Urin nach der Injektion Eiweiß gefunden, das in den folgenden Portionen immer stärker nachzuweisen war. Das Acid.-chrom.-Tier bekam am nächsten Tage Durchfall.

Die Blutzählung (s. Tabelle 2) zeigt nun, so different auch das Blutbild beider Tiere vor der Operation ist, doch Veränderungen, die im Sinne einer gleichartigen Knochenmarksreizung zu deuten sind. Bei beiden Tieren ist zunächst der Anstieg um 10 000 bis zur Injektion gleich, ein Zeichen, daß beide Tiere auf Narkose und Operation in der-

Tabelle II.

Tag	Std.	Leuk.	Polyn.	Gr. Lymph.	Kl. Lymph.	Eos.	Bas.	Übsz.	Gr. Monon.	Bes. Formen	Leuk.	Polyn.	Gr. Lymph.	Kl. Lymph.	Eos.	Bas.	Übsz.	Gr. Monon.	Bes. Formen	
25. X.	a. o.	6100	41,3	12	34	6,8	2	2	2	4 Kurlöff- körperchen	12800	56	4,6	33,3	1,7	0,6	4,0	0,6	1 K.-K.	
	a. i.	16500									22200									
	3 Min. p. i.	13800	54,6	6,6	23,3	8,0	1,3	5,3	0,6	2 K.-K.	15000	30	9	5,3	1	0	6	1		
	1 Std. p. i.	24200	73,0	7,0	5,0	6,0	0	8,0	1	1/2 cem 4 proz. Kal. chrom. = 0,02	15000	76,6	6,6	5,3	4	0	4	4	1 Myeloc. 2 Normobl.	
27. X.										Kal. chrom. = 0,0051 Gr.	22000									
	2 Std. p. i.	12400									22000									
	3 Std. p. i.	12900									59000	82,5	2,5	6	1	0,5	2	5,5	1/2 cem 2 proz. Acid. chrom. = 0,01	
	4 Std. p. i.	10200									22400									Acid. chrom. = 0,0052 Gr.
28. X.	16 Std. p. i.	7700									19400									
	19 Std. p. i.	12100									10000									
	a. i.	16750	71	1	14	3	0	7	4	2 K.-K.	10660	44	4,4	47,2	2,8	0	0,08	0,8		+
	5 Min. p. i.	14800	43	3	48	-	-	6	-		10900	70	1	15,6	1	0,3	2	0		sub finem
29. X.	2 Std. p. i.	15500	63	10	21	0	-	6	!!!	2 path. Lymph. 1 Metamyel.										
	19 Std. p. i.	8000	74,6	2	10	0,6	-	9,3	3,3	1 Normobl.										
	24 Std. p. i.	7800																		

+ 1/2 cem 8 proz. Kal. chrom. = 0,04
Kal. chrom. = 0,012 Gr.

Schwarzweißes Meerschweinchen 500 gr.

+ 1/2 cem 4 proz. Acid. chrom. = 0,02
Acid. chrom. = 0,012 Gr.

Weißes Meerschweinchen 450 gr.

selben Weise reagiert haben. 3 Min. nach der Injektion zeigt sich bei dem Kal.-chrom.-Tier ein Absturz um 2700, bei dem Acid.-chrom.-Tier ein relativ wesentlich stärkerer Abstieg um 7200. Beim Kal.-chrom.-Tier ist bereits nach 1 Std. eine Leukocytose um 2400 L. erfolgt, die nach 1 Std. abgefallen ist und allmählich ganz verschwindet. Beim Acid.-chrom.-Tier dagegen hält die Leukopenie nach einer Stunde noch an. Nach 2 Std. tritt eine Leukocytose um 7000 L. für eine Stunde auf, die nach 4 Std. noch fast um das Zweieinhalbfache gestiegen ist. Der Ausgangswert der Leukocyten ist erst am folgenden Tage wieder erreicht. Als nach 2 Tagen die doppelte Dosis injiziert wurde, starb das Acid.-chrom.-Tier während der Injektion, das Kal.-chrom.-Tier 1 Tag später.

Aus der Differentialzählung können wir entnehmen, daß die Leukocytose lediglich auf Kosten der Polynucleären zu setzen ist. Auffallend ist entsprechend der Zunahme der Polynucleären ein relatives Absinken der Lymphocyten. Die übrigen Formen variieren zu sehr, um sie in einen Zusammenhang mit der Leukocytose bringen zu können. Eine Verschiebung des Blutbildes nach links konnten wir in beiden Fällen nur in ganz geringem Umfange feststellen.

Bei der Sektion zeigte sich makroskopisch an den inneren Organen kein pathologischer Befund außer einer gewissen Rötung des Magens und Darmes beim Acid.-chrom.-Tier. Mikroskopisch erwiesen sich die Nieren des Kal.-chrom.-Tieres als hochgradig typisch verändert. Das Knochenmark: Der größte Teil des Bildes stellt typisches Diaphysenmark (Fettmark) dar. Zwischen den Maschen des Vakuolennetzes findet sich myeloisches Gewebe, bestehend aus Myelocyten, Myeloblasten, Übergangsformen, vereinzelt polynucleären Zellen, Normoblasten, Megalocyten. Diese myeloischen Markpartien nehmen im vorliegenden Bilde (Abb. 2) einen breiteren Raum ein als im normalen Femurmark des unbehandelten Tieres (Abb. 1). Auch die Riesenzellen erscheinen vermehrt, was im Hinblick auf die klinisch nachgewiesene Thrombocytose bemerkenswert ist. Es läßt sich zusammenfassend sagen, daß das untersuchte Mark das Bild einer mäßig starken Einlagerung von myeloischem Mark in Fettmark bietet; physiologisch gesprochen: Es handelt sich um einen Zustand erhöhter Marktätigkeit, von dem auch das myeloisch untätige Fettmark der Diaphyse betroffen ist.

Die Niere des mit Acid. chrom. vergifteten Tieres zeigt gegenüber der Niere des Kal.-chrom.-Tieres eine etwas geringere Schädigung, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß das letztere einen Tag länger gelebt hat. Einen interessanten Nebenfund stellen die vital chromierten Nebennieren dar, welche die Anordnung der chromaffinen Granula im Sinne Biedls besser erkennen lassen als post mortem chromierte Nebennieren. Dieser Befund weist darauf hin, daß die beobachteten Gefäßblähungen bei Chromatvergiftung vielleicht als Ausfallserscheinungen von seiten

des Adrenalsystems zu deuten sind. Im Knochenmarkschnitt (Hämatoxylin-Eosin, Unna-Pappenheim, insbesondere Färbung nach Ellermann) sieht man keine Fettvakuolen. Das ganze Mark ist ausgefüllt von funktionierendem myeloischem Gewebe, das die bekannte Zusammensetzung zeigt (Abb. 3).

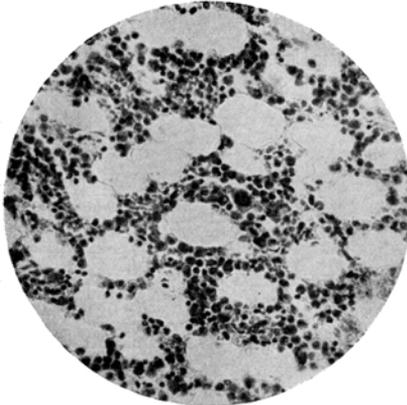


Abb. 1.

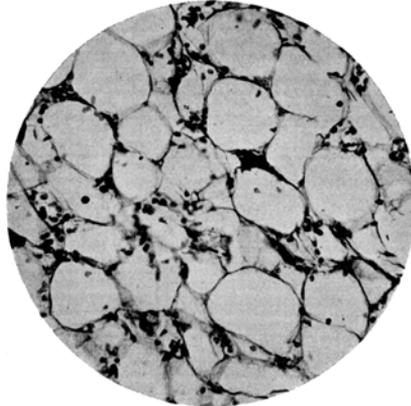


Abb. 2.

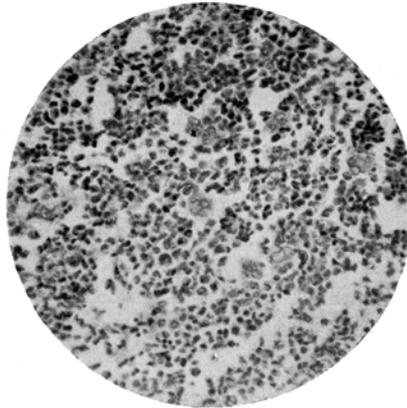


Abb. 3.

Vergrößerung zirka 250fach. Obj. 5 Leitz, Proj. Okular 2, Kameraauszug 70 cm.

Aus diesen beiden Versuchsergebnissen läßt sich abschließend folgern, daß auch bezüglich der Einwirkung auf das hämatopoetische Gewebe qualitativ dem Kal. chrom. wie dem Acid. chrom. dieselbe Wirkung zukommt, die, will man die Höhe der Leukocytosen zum Maßstab nehmen, beim Acid. chrom. in viermal stärkerer Form zum Ausdruck kommt. Dabei waren in den Parallelversuchen die Mengen und die Konzentrationen so gewählt, daß jedesmal die gleichen Mengen Chrom gegeben wurden.

Tabelle III.

		Leukoeyten		Urin			
$\frac{1}{2}$ cem 4 proz. Kal. chrom.		$\frac{1}{2}$ cem 2 proz. Acid. chrom.	$\frac{1}{2}$ cem 4 proz. Kal. chrom.	$\frac{1}{2}$ cem 2 proz. Acid. chrom.			
25. XI.	a. o.	4300	13000				
	a. i.	5800	14500				
	2 Std. p.	19000 ¹⁾	35700 ²⁾	Eiw. —	Z. —		
	3 Std.	10700	5800	4 Std. Eiw. —	Z. —		
	5 Std.	9400	13300		6 Std. Eiw. ++ Z. —		
	8 Std.	8300	12200	Eiw. —	Z. —		
26. XI.		10000	10600 ³⁾	Eiw. +	Z. —		
				Polyurie. Sed.: zahlr. Erythrocyt.			
$\frac{1}{2}$ cem 8 proz. Kal. chrom.		$\frac{1}{2}$ cem 4 proz. Acid. chrom.	$\frac{1}{2}$ cem 8 proz. Kal. chrom.	$\frac{1}{2}$ cem 4 proz. Acid. chrom.			
	a. o.	8200	12200	mittags Eiw. +	Z. —		
	a. i.	8000	8000	Sed.: viel Leukoeyten,	Eiw. ++ Z. —		
				geschwänzte Epithelien, viel granul. Zylinder.			
27. XI.				morgens Eiw. ++	Z. —		
				Sed.: vereinzelt Leukoeyten und Zylinder.			
	Polyn.	Gr. Lymph.	Kl. Lymph.	Eos.	Bas.	Übsz.	Gr. Monon.
1)	77	4,5	8	3,5	1	4	2
2)	61	5	21	5	—	4	4
3)	76	6	9	3	1	4	1

Fast die gleichen Resultate erhielten wir bei Kontrollversuchen (Tabelle III), die unter denselben Bedingungen und mit denselben Giftdosen ausgeführt wurden wie die beiden vorhergehenden. Hier nimmt die Leukoeytenvermehrung beim Acid.-chrom.-Tier einen 7 mal höheren Anstieg als beim Kal.-chrom.-Tier (21 200 : 3200 gegenüber 37 000 : 10 400 im ersten Versuch). Auch der Knochenmarksbefund zeigt die gleichen differenten Bilder zwischen Kal.-chrom.- und Acid.-chrom.-Tier: Im ersten Fall noch sichtbare Fettvakuolen mit deutlicher Vermehrung des myeloischen Gewebes, im zweiten Fall gar kein Fettmark, sondern nur umgewandeltes myeloisches Mark.

Eiweiß ist im Urin des Acid. chrom.-Tieres nach 6 Stunden, beim Kal.-chrom.-Tier erst am folgenden Tage in Spuren nachzuweisen. Auch der Tod beider Tiere erfolgte in gleicher Weise wie bei den beiden vorhergehenden Versuchen: das Acid.-chrom.-Tier starb während der zweiten Injektion, das Kal.-chrom.-Tier am Morgen nach der zweiten Injektion. Der anatomische Befund der Nieren deckt sich ebenfalls mit dem der vorigen Versuche.

Den Versuchen mit intravenöser Injektion haben wir noch solche mit Applikation einer 40 proz. Kal.-chrom.-Salbe angeschlossen. Auch diese Tiere zeigten die oben beschriebenen Veränderungen in verschieden,

alle aber in außerordentlich schwerem Grade, wie es den klinisch erhobenen Befunden bei Applikation von Kal.-chrom.- und Natr.-salicyl. Salbe (Zumbroich u. a.) entspricht. Dieses Resultat ist insofern bemerkenswert, als die Resorption (durch die intakte Haut) nicht als Salz, sondern als Säure vor sich geht, die nach Abderhalden durch die in den oberen Zellschichten der Haut herrschende Kohlensäurespannung frei wird. Es hat sich sogar gezeigt (Koelsch), daß zur Auslösung einer Vergiftung auf dem Wege der Hautresorption viel geringere Giftmengen erforderlich sind als auf anderem Wege.

Auffallend bei allen erhobenen Blutbefunden ist die geringe Verschiebung nach links. Nur ganz vereinzelt haben wir bei genauer Durchsicht der Präparate Normoblasten, Metamyelocyten und Myelocyten gefunden. Hingegen fand Brieger bei den mit Chromatsalbe vergifteten Menschen bis zu 21% Myelocyten. Die hochgradigen leukocytotischen Reaktionen, die im Tierversuch (Meerschweinchen) auch auf geringfügige Insulte hin zur Beobachtung kommen, weisen auf große, leicht zu mobilisierende Reserven reifer polynucleärer Neutrophiler hin, wie denn auch niemals das Mark der langen Röhrenknochen eine so vollkommene Umwandlung in Fettmark zeigt wie beim Menschen. Für die klinischen Fälle ist, wie bereits erwähnt, des weiteren die durch die Applikationsform (Ätzung von Haut und Schleimhäuten) hervorgerufene Gewebseinschmelzung und die Urämie (Volhard) in Betracht zu ziehen. Auch bei letzterer ist, entgegen früheren Angaben, bei genügender Intensität und Dauer Auftreten zahlreicher Frühformen neutrophiler Zellen zu beobachten.

Durch unsere Versuche, in denen nach intravenösen Injektionen durch Beobachtung der Blut- und Knochenmarksveränderungen vor Auftreten urämischer Erscheinungen, zum Teil vor Auftreten schwerer Epithelnekrosen der Nieren Leukocytosen und myeloische Umwandlung des Knochenmarks beobachtet wurden, ist bewiesen, daß dem Acidum chromicum und seinen Salzen eine Wirkung auf das Knochenmark im Sinne einer Reizung, vorwiegend des leukopoetischen Gewebes, zukommt. Salz wie Säure wirken qualitativ gleich, quantitativ verschieden im Sinne einer vielfach stärkeren Wirkung der Säure. Die Intensität der Wirkung ist unabhängig vom Chromgehalt.

Für Wirkung freier H-Ionen, die bei Anwendung der Säure angenommen werden könnte, sprechen die eingangs beschriebenen schweren Zellschädigungen im peripheren Blut (Vakuolisierung der Zellen, Anisocytose der Erythrocyten), die in der früheren Arbeit angegebenen Resistenzveränderungen der Erythrocyten, der vor allem durch Schumm erbrachte Nachweis geringer Met- und Oxyhämoglobinbildung. Dem

Einwand, daß es sich bei der Chromsäure um eine nur schwache Säure handelt, kann durch den Hinweis begegnet werden, daß eine noch schwächere Säure wie die arsenige Säure gleichfalls degenerative Veränderungen im Knochenmark und Knochenmarkvenenblut (Bettmann) und im peripheren Blut (Külz) verursacht. Betont muß allerdings werden, daß Hämolyse keinesfalls eine so ausschlaggebende Rolle wie etwa bei der Kal.-chlor.-Vergiftung (Gaisboeck) spielen kann¹⁾. Ob allein Alkaleszenzverminderung des Blutes bestimmte Veränderung des Blutes und der Blutbildungsstätten bewirkt, ist, soweit wir sehen, in der deutschen Literatur bisher wenig beachtet worden. In der neueren amerikanischen Literatur, die sich überhaupt mit dem Problem der Blutalkaleszenz besonders intensiv beschäftigt, fanden wir zwei Arbeiten von E. P. Hirsch, der bestimmte Beziehungen zwischen Leukocytenzahl und „Blutalkalireserve“, und zwar Vermehrung der Leukocyten bei Verminderung der Alkaleszenz (Infektionen) nachzuweisen versucht hat. Freilich konnte dies A. M. Willis in 8 Fällen experimenteller „Azotämie“ (Hunde mit abdominellen Infektionen) nicht bestätigen. Auch der bereits erwähnten Leukocytosen bei klinischer und experimenteller Urämie muß in diesem Zusammenhang gedacht werden, wie überhaupt diese Frage über den Rahmen vorliegender Untersuchungen hinaus von Bedeutung ist und weiterer Bearbeitung bedarf.

Auftreten freier H-Ionen wie Alkaleszenzverminderung können aber nicht in Betracht gezogen werden bei der qualitativ gleichen Wirkung des alkalischen Kal. chrom. Konnte bei der percutanen Einverleibung des Giftes in den klinischen Fällen vielleicht noch Säurewirkung angenommen werden, so nicht mehr bei intravenöser Injektion im Tierversuch. Hier erscheint ein anderer Wirkungsmechanismus am wahrscheinlichsten, der die qualitative Gleichheit und die quantitative Verschiedenheit erklärt, der auch bereits für die Giftwirkung von Phosphorsäure und Phosphaten von Kobert angenommen worden ist: Die beobachteten Erscheinungen sind auf die in saurer Lösung wesentlich stärkere oxydierende Eigenschaft des sechswertigen Chroms zurückzuführen, wobei mit dem Auftreten dreiwertigen Chroms gerechnet werden muß.

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur. Nach L. E. Walburn, Biochem. Zeitschr. **63**, 1914, verstärkt Zunahme der H-Ionen-Konzentration die Wirkung hämolysierender Agentien. Neuerdings berichtet R. Householder, J. A. M. A. **76**, 23, 1921, über hämolytische Anämie bei experimenteller Acidosis (Injektionen von Acid. hydrochloric. bei Meerschweinchen).

Literaturverzeichnis.

Abderhalden, Biochemisches Handlexikon **1**, 1241. 1911. — Arneth, Die qualitative Blutlehre. Bd. **1**, S. 351. Leipzig 1920. — Breitbarth, Inaug.-Diss. Breslau 1921. — Brieger, Zeitschr. f. experim. Path. u. Therap. **21**, H. 3. 1920. — Boruttau, Therapeut. Monatsschr. **23**. 1909. — Buchner, Berl. klin. Wochenschr. 1890, H. 47. — Biedl, Innere Sekretion. — Dohi, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **2**, H. 15. — Ellermann, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie **36**, H. 1. — Fritsch, Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. **14**, H. 1. — Ferrata, Fol. Haem. 1909, H. 5. — Forschbach, Hauser und Urban, Berl. klin. Wochenschr. 1919, H. 16. — Gehrig, René, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **17**. — Gaisböck, Med. Klin. 1912. — E. P. Hirsch, J. A. M. A. 1920, **75** u. Journ. of infectious diseases 1921, H. 3. — Kronberger, Zeitschr. f. klin. Med. **78**, H. 1—2. — Koelsch, Münch. med. Wochenschr. 1917, H. 30. — Külz, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1921. — Landerer, Dtsch. med. Wochenschr. 1893, S. 204. — Luzibelli, Ref. Fol. Haem. 1914. — Pander, Inaug.-Diss. Dorpat 1887. — Pohl, I., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1889. — Reichmann, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 4. — Studer, Inaug.-Diss. Zürich 1903. — Scholz, Zentralbl. f. Bakt., Abt. I, Orig. H. 1—3. — V. Schilling, Fol. Haem. **7**. — Waldstein, Berl. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 17. — v. Westenrijk und Friedenthal, H., Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **5**, H. 3. — Willis, A. Murat, J. A. M. A. 1921, H. 5. — Zumbroich, Monatsschr. f. Kinderheilk. **15**, Orig. Nr. 3.
